Münster 1936 No 361

Med DiSS

Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

Über den Einfluß von Molybdän, Wolfram und Uran auf die Eiweißverdauung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.

Vorgelegt von

Walter Weisenhaus

(Zahnarzt)

aus Essen-Katernberg

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.

1936

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Mit der Einwirkung von Schwermetallen auf die Eiweißverdauung hat man sich bisher nur selten beschäftigt. Die Angaben im Schrifttum sind hierüber sehr gering. Molybdän, Wolfram und Uran scheinen noch gar nicht in dieser Beziehung untersucht worden zu sein, da ich nichts derartiges feststellen konnte. Diese drei Metalle stehen in der 7. Gruppe des periodischen Systems. Sie und ihre Salze in entsprechender Verbindung zeigen sowohl in physikalischer und chemischer, als auch pharmakologischer Beziehung sehr große Ähnlichkeit. Man bezeichnet sie als unedle Metalle wegen ihrer Fähigkeit, aus Kupfer- und Quecksilbersalzen die Kationen abzuscheiden. Nach P. Pulewka[1]) werden sie bei Körperwärme durch verdünnte Säuren (Magensaft) und alkalische Lösungen (Darmsaft) nicht angegriffen. Molybdän, Wolfram und Uran sind im allgemeinen in der Wertigkeit 6 bekannt. Sie bilden jedoch auch noch andere Oxydationsstufen. Neben den niedrigen Wertigkeiten 2, 3, 4, 5 gibt es auch noch höhere von 7 und 8, wie z. B. beim Molybdän. Die niedrigen Oxydationsstufen verhalten sich als Basen, die höheren bilden mit basischen Oxyden Salze. In ihrer Zusammensetzung entsprechen die einfachen Molybdate und Wolframate den Sulfaten, neigen jedoch sehr zur Bildung von komplexen Säuren. Auch sind sie nur in alkalischer Lösung beständig, in neutraler und saurer bilden sich komplizierte Polymolybdate und Polywolframate. Überhaupt zeigen Molybdän und Wolfram eine starke Neigung zur Komplexbildung. In wässeriger Lösung hat man noch keine einfachen Ionen festgestellt.

In stark verdünnten Eiweißlösungen erzeugen Molybdän- und Wolframsäure eine Fällung, im allgemeinen aber nur bei saurer Reaktion. Nach Pulewka[2]) ist dies vielleicht infolge des Einflusses der $H^{\cdot}$ auf die Fällungsmittel, aber auch wegen der bei der neutralen oder alkalischen Reaktion meist auftretenden Hydrolyse der gebildeten Eiweißsalze.

Die Giftigkeit der Metalle ist nach Ansicht mehrerer Autoren sehr verschieden. So vermutet Gmelin eine größere beim Molybdän.

---

[1]) Pulewka, Heffter's Handb. d. exp. Pharmakol. III[4], 2215, Berlin, Springer 1935.

[2]) Pulewka, Heffter's Handb. III[4], S. 2215.

Kobert[3]) und Kunkel[4]) behaupten, daß Wolfram 4—5mal giftiger sei als Molybdän, während Uran allgemein als das giftigste von allen dreien angesehen wird.

Nach Ter Meulen[5]) hat das Molybdän, das sich am meisten in der Leber und Milz findet, eine gewisse Bedeutung für die Anregung der Blutbildung. Dingwall und Beans[6]) vermuten aus ihren Untersuchungen mehrerer Mammacarcinome einen Zusammenhang zwischen Molybdän und der Entstehung solcher Tumoren.

In dieser Arbeit soll nunmehr der Einfluß von Molybdän, Wolfram und Uran in Form von Ammoniummolybdat, Natriumwolframat und Uranylacetat auf die Eiweißverdauung untersucht werden.

---

[3]) Kobert, Lehrbuch d. Intoxikationen. Enke, Stuttgart 1906. S. 323.

[4]) Kunkel, Handb. d. Toxikologie. Fischer, Jena, 1899, S. 221.

[5]) Ter Meulen, Rec. Trav. chim. Pays-Bas et Belg (Amsterd.) 50, 491 (1931) zit. n. Heffter III[4], S. 2223.

[6]) Dingwall u. Beans, Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. 20, 416, (1934) zit. n. Heffter III[4], S. 2224.

Versuchsmethode.

Zur Bestimmung der Eiweißabbauprodukte wurde von Kober[1]) ein Verfahren angegeben, das Utkin[2]) verbessert hat. Es beruht auf der Tatsache, daß Aminosäuren mit Kupferhydroxyd in leicht alkalischer Lösung Kupferkomplexverbindungen bilden. Durch Zusatz von Kupfersulfat und Magnesiumoxyd zum Verdauungsversuch entsteht Kupferhydroxyd, wodurch nicht verdautes Eiweiß niedergeschlagen wird. Das Kupfer, das mit den Aminosäuren Komplexverbindungen liefert, bleibt in Lösung und wird im Filtrat jodometrisch bestimmt. Dieses Verfahren, das nach der Utkin'schen Modifizierung auch nur sehr schwer durchzuführen ist, wurde mit einigen Abänderungen, wie sie Wäsche[3]) beschrieben hat, unsern Versuchen zugrunde gelegt.

Die hierzu erforderlichen Lösungen sind:

1. Caseinlösung nach Hammarsten (Merck).

   60 g Casein werden mit 950 ccm Aqu. dest. vermischt und 50 ccm n/1 Natriumhydroxyd zugesetzt. Das Ganze wird auf einem schwach siedenden Wasserbad unter dauerndem Umrühren bis zur Auflösung des Caseins erhitzt. Um die Lösung haltbar zu machen, wird 1 g Thymol zugegeben.

2. Eiereiweißlösung. 50 g Eiereiweiß (album. ovi sicc. Merck) werden bei 40 Grad Celsius in 1 Liter Wasser aufgelöst.

3. Gelatinelösung. 50 g Gelatine werden bei 40 Grad Celsius in 1 Liter Wasser gelöst.

4. Peptonlösung. 50 g Pepton werden in 1 Liter Wasser gelöst und filtriert. Zur Haltbarkeit wird 1 g Thymol zugesetzt.

5. Die für die Pepsinverdauung erforderlichen 3%igen sauren Lösungen von Casein, Eiereiweiß und Pepton erhält man durch Hinzufügen der gleichen Menge 0,25 n Salzsäure.

---

[1]) Kober u. Sugiura, II. Mittlg., Amer. Chem. 48, 383, 1912, zit. n. Utkin.

[2]) Utkin, Biochem. Z. 267, 69, 1933.

[3]) Wäsche, Dissertation, Münster 1935.

6. Boratpufferlösung von pH = 8,2 für Untersuchungen der Pankreatinverdauung. 8,68 g Borsäure und 24,8 g Borax werden auf 2 Liter Wasser gelöst.
7. 1%ige Pepsinlösung (Pepsin absol. Merck). Die Lösung muß zu jedem Versuch frisch angesetzt werden.
8. 2%ige Pankreatinlösung (Pankreatin absol. Merck). Die Lösung muß zu jedem Versuch frisch angesetzt und filtriert werden.
9. 10%ige Kupfersulfatlösung.
10. Für die Pankreatinverdauung eine Suspension von 100 g Magnesiumoxyd auf 3 Liter Wasser.
11. Für die Pepsinverdauung eine Suspension von 200 g Magnesiumoxyd auf 3 Liter Wasser.
12. Eisessig.
13. Kaliumjodidlösung. 200 g Kalium jodatum auf 500 ccm Wasser.
14. Stärkelösung. 1 g lösliche Stärke auf 100 ccm Aqu. dest.
15. n/100 Natriumthiosulfatlösung.

Die Salze, deren Einfluß auf die Eiweißverdauung untersucht werden sollte, waren

1. Ammoniummolybdat $(NH_4)_2Mo\ O_4$ 1,02 g auf 100 ccm H_2O
2. Natriumwolframat $Na_2W\ O_4 + 2\ H_2O$ 0,85 g auf 100 ccm H_2O
3. Uranylacetat $UO_2(CH_3COO)_2 + 2\ H_2O$ 0,82 g auf 100 ccm H_2O

Die Konzentrationen sind auf das Metall, nicht auf das Salz bezogen. Von den Salzen wurden je sechs verschiedene Verdünnungen hergestellt.

Der Versuchsansatz ist folgender:

1. Pepsinverdauung.

10 ccm salzsaure Casein- bzw. Eiereiweiß- oder Peptonlösung
5 ccm Zusätze a) Ammoniummolybdat in den 6 Konzentrationen
b) Natriumwolframat in den 6 Konzentrationen
c) Uranylacetat in den 6 Konzentrationen

Für den Kontrollversuch wird statt der Salzlösungen 5 ccm Aqu. dest. zugesetzt.
10 ccm 1%ige Pepsinlösung.

2. Pankreatinverdauung.

5 ccm 5%ige Gelatine- bzw. 6%ige Casein- oder 5%ige Peptonlösung
10 ccm Boratpuffer

5 ccm Zusätze wie bei der Pepsinverdauung
5 ccm 2%ige Pankreatinlösung.

Die Konzentration des Pepsins bzw. des Pankreatins beträgt also in den Versuchen 0,2 %, der Caseinlösung 1,2 %, der Pepton-, Gelatine- und Eiereiweißlösung 1 % und der Salzsäure in den Pepsinversuchen 0,05 n.

Nach 6stündiger Verdauung bei 19 Grad Celsius wurden die Versuche durch Zusatz von 25 ccm 10%iger Kupfersulfatlösung und 50 ccm Magnesiumoxydsuspension unterbrochen. Das hierdurch entstehende Kupferhydroxyd schlägt alles nicht verdaute Eiweiß nieder, während die Komplexverbindungen aus Kupfer und Aminosäuren in Lösung bleiben. Nach ½ Stunde wird das Ganze filtriert. Das Filtrat ist je nach der Anwesenheit von niederen oder höheren Peptiden blau oder violett gefärbt. Durch Zusatz von 3 ccm Eisessig zu 50 ccm des Filtrates verschwindet die Färbung. Nun fügt man 6,0 ccm Kaliumjodidlösung hinzu, wobei die Lösung durch freiwerdendes Jod braun wird nach folgender Formel:

$$Cu^{\cdot\cdot} + 2\,J' = Cu\,J + 1/2\,J_2.$$

Ein Atom Kupfer scheidet 1 Atom Jod ab. Durch Zusatz von 1 ccm Stärke schlägt die Farbe der Lösung in blau um, die mit n/100 Natriumthiosulfat bis zum Verschwinden der Färbung titriert wird. Direkte Versuche, die gleich nach dem Ansatz unterbrochen wurden, zeigten bei Casein, Eiereiweiß und Gelatine keinen Jodverbrauch, wohl aber bei Pepton. Die dort durchgeführten direkten Versuche wurden von den 6stündigen abgezogen.

Versuchsreihe I.

Die Versuchsreihe I besteht aus den Tabellen 1—3, in denen Pepsinversuche mit Casein, Eiereiweiß und Pepton angestellt wurden. Aus den Tabellen ist zu ersehen, daß die drei untersuchten Metalle in ansteigender Konzentration die Pepsinverdauung verschlechtern. In größeren Verdünnungen wirken sie gleichmäßig, in den stärkeren Konzentrationen hingegen zeigt es sich, daß das Molybdän wenigstens in den Casein- und Eiereiweißversuchen weitaus am stärksten vor Wolfram und Uran seinen hemmenden Einfluß geltend macht; Molybdän und Wolfram fällen Eiweiß in der Verdünnung 10^{-3}. Beim Caseinabbau beträgt er 72 % und beim Eiereiweißabbau sogar 97 %. Wolfram stört die Verdauung zu 33 % bzw. 76 %, während das Uran nur 18 % bzw. 10 % erreicht. Die Peptonspaltung wird durch die Metallverbindungen sehr wenig beeinflußt. Die auftretenden Hemmungen machen sich erst in der Verdünnung 1.10^{-5} bemerkbar und betragen in der stärksten Konzentration 1.10^{-3} für alle drei Metalle rund 25 %. Zu einer Steigerung der Pepsinwirkung

kam es in keinem Falle. Die Versuchsreihe zeigt, daß die Wirkung der Metalle wesentlich von der Art des zu untersuchenden Eiweißes bestimmt wird.

Tabelle 1.

Pepsin + Casein.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollvers.		
	Mo	W	U	Mo	W	U
Kontrolle	3,9	3,9	3,9	100	100	100
1.10^{-8}	3,8	3,9	3,9	97	100	100
1.10^{-7}	3,8	3,8	3,8	97	97	97
1.10^{-6}	3,8	3,8	3,8	97	97	97
1.10^{-5}	3,7	3,7	3,7	95	95	95
1.10^{-4}	3,3	3,5	3,5	85	90	90
1.10^{-3}	1,1	2,6	3,2	28	67	82

Tabelle 2.

Pepsin + Eiereiweiß.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollvers.		
	Mo	W	U	Mo	W	U
Kontrolle	2,9	2,9	2,9	100	100	100
1.10^{-8}	2,9	2,9	2,9	100	100	100
1.10^{-7}	2,8	2,8	2,8	97	97	97
1.10^{-6}	2,8	2,8	2,8	97	97	97
1.10^{-5}	2,8	2,8	2,8	97	97	97
1.10^{-4}	1,5	2,5	2,7	52	86	93
1.10^{-3}	0,1	0,7	2,6	3	24	90

Tabelle 3.

Pepsin + Pepton.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollvers.		
	Mo	W	U	Mo	W	U
Direkter Versuch	6,9	6,9	6,9	—	—	—
Kontrolle	8,7	8,7	8,7	100	100	100
1.10^{-8}	8,7	8,7	8,7	100	100	100
1.10^{-7}	8,7	8,7	8,7	100	100	100
1.10^{-6}	8,6	8,7	8,6	94	100	94
1.10^{-5}	8,5	8,6	8,6	89	94	94
1.10^{-4}	8,4	8,5	8,5	83	89	89
1.10^{-3}	8,3	8,2	8,3	78	72	78

Versuchsreihe II.

Die Versuchsreihe II umfaßt die Tabellen 4—6. Hier wurde die Pankreatinverdauung untersucht. An Stelle des Eiereiweißes, das für die Pepsinverdauung geeignet war, aber von Pankreatin nur sehr schwer angegriffen wird, nahmen wir Gelatine, die sich umgekehrt verhält. Pepton eignet sich hier ebensogut wie zur Versuchsreihe I. Aus den Tabellen ist zu ersehen, daß die Metalle in entgegengesetztem Sinne zur Pepsinverdauung stehen. Hier hemmt Uran am stärksten, während Molybdän den geringsten Einfluß hat. Das Wolfram steht dem Molybdän sehr nahe; in alkalischer Lösung erzeugen sie keine Eiweißfällung. Die Wirkungen sind jedoch bei weitem nicht so stark wie in der Versuchsreihe I. Immerhin erzielt das Uran bei der Peptonverdauung in der stärksten Konzentration noch eine Hemmung bis zu 25 %. Molybdän und Wolfram stören hier den Eiweißabbau kaum, ebenso ist ihre Wirkung bei der Gelatine- und Caseinverdauung mit 3 % bzw. 5 % nur gering. Zu einer Steigerung der Verdauung kam es auch hier in keinem Falle. Die Ergebnisse bei den verschiedenen Eiweißarten waren bei der Pankreatinverdauung annähernd dieselben.

Tabelle 4.

Pankreatin + Gelatine.

	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollvers.		
Konzentration	Mo	W	U	Mo	W	U
Kontrolle	6,3	6,3	6,3	100	100	100
1.10^{-8}	6,3	6,3	6,3	100	100	100
1.10^{-7}	6,3	6,3	6,3	100	100	100
1.10^{-6}	6,3	6,3	6,0	100	100	95
1.10^{-5}	6,2	6,2	5,7	98	98	90
1.10^{-4}	6,2	6,1	5,5	98	97	87
1.10^{-3}	6,1	6,0	5,3	97	95	84

Tabelle 5.

Pankreatin + Casein.

	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollvers.		
Konzentration	Mo	W	U	Mo	W	U
Kontrolle	17,6	17,6	17,6	100	100	100
1.10^{-8}	17,5	17,6	17,6	99	100	100
1.10^{-7}	17,4	17,6	17,5	99	100	99
1.10^{-6}	17,3	17,5	17,3	98	99	98
1.10^{-5}	17,1	17,3	17,1	97	98	97
1.10^{-4}	17,1	17,0	16,9	97	97	96
1.10^{-3}	17,0	16,7	16,4	97	95	93

Tabelle 6.

Pankreatin + Pepton.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% vom Kontrollvers.		
	Mo	W	U	Mo	W	U
Direkter Versuch	7,5	7,5	7,5	—	—	—
Kontrolle	13,5	13,5	13,5	100	100	100
1.10^{-8}	13,5	13,5	13,4	100	100	98
1.10^{-7}	13.5	13.5	13,2	100	100	95
1.10^{-6}	13,5	13,5	13,0	100	100	92
1.10^{-5}	13,5	13,5	12,7	100	100	87
1.10^{-4}	13,4	13.4	12,4	98	98	82
1.10^{-3}	13,3	13,3	12,0	97	97	75

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß der unedlen Schwermetalle Molybdän, Wolfram und Uran in Form von Ammoniummolybdat, Natriumwolframat und Uranylacetat auf die Pepsinverdauung von Casein, Eiereiweiß und Pepton, sowie die Trypsinverdauung (Pankreatin) von Gelatine, Casein und Pepton untersucht. Bei der Pepsinverdauung wirkten die Metalle in der Reihenfolge Molybdän, Wolfram, Uran sehr stark hemmend, bei der Trypsinverdauung nur das Uran. Der die Verdauung störende Einfluß macht sich bei steigender Konzentration immer deutlicher bemerkbar und war in der Verdünnung 1.10^{-3} am stärksten ausgeprägt. Eine Förderung der Verdauung auch in den größten Verdünnungen wurde nicht festgestellt. Die Versuche zeigen, daß die Wirkung der Metalle in hohem Maße von der Art des zu untersuchenden Eiweißes abhängig ist. Leider waren im Schrifttum keinerlei Angaben gemacht, so daß es nicht möglich war, unsere Versuche mit den Ergebnissen anderer Autoren zu vergleichen.

Lebenslauf.

Am 19. Juli 1908 wurde ich als Sohn des Steigers August Weisenhaus und seiner Ehefrau Amalie geb. vorm Damm in Stoppenberg, Kreis Essen, geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Essen-Katernberg bezog ich 1918 das dortige Realgymnasium, welches ich 1927 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Vom S. S. 27 bis W. S. 32/33 studierte ich an den Universitäten Bonn und Marburg Physik und Chemie und vom S. S. 33 an Zahnheilkunde an der Universität Münster. Nach zwei Semestern bestand ich dort die zahnärztliche Vorprüfung und nach drei klinischen Semestern im W. S. 35/36 das zahnärztliche Staatsexamen.

Walter Weisenhaus.